

Untersuchungen über eine genetische
Koppelung zwischen der
Serumparaoxonase-Aktivität und der
Blutgruppe 0 bei 92 Versuchspersonen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rainer v. Horn
aus Kettwig/Ruhr

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H. B. Wuermeling

**Untersuchungen über eine genetische
Koppelung zwischen der
Serumparaoxonase-Aktivität und der
Blutgruppe 0 bei 92 Versuchspersonen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rainer v. Horn
aus Kettwig/Ruhr

Gedruckt mit

Erlaubnis des Fachbereichs Medizin

der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent : Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v.Mallinckrodt

Korreferent : Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung : 23.6.1975

INHALTSVERZEICHNIS

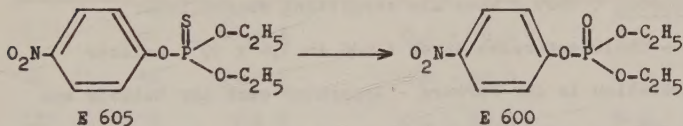
=====

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Problemstellung</u>	6
<u>Experimentelle Untersuchungen</u>	7
1. Versuchsanordnung	7
a. Gewinnung des Serums	7
b. Angewandtes Meßverfahren	8
c. Inkubation mit E 600 (Paraoxon)	8
d. Messung der Cholinesterase - Aktivität	9
2. Versuchsergebnisse	10
3. Versuchsauswertung	17
<u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	20
<u>Bibliographie</u>	22

EINLEITUNG

=====

E 605 (O,O - Diäthyl - O - (p-nitrophenyl) - thiophosphat) , zur Reihe der Alkylphosphate gehörend , ist besonders durch seine Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel bekannt geworden. Im Warmblüterorganismus erfolgt der Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff , wodurch das Paraoxon E 600 (O,O - Diäthyl - O - (p-nitrophenyl) - phosphat) entsteht.



Durch irreversible Hemmung der Acetylcholinesterase des menschlichen Serums kommt es zu einer Anhäufung von freiem Acetylcholin , welches nicht mehr in das unwirksame Cholin und Essigsäure abgebaut werden kann.

Die Folge ist eine Dauerdepolarisation an den cholinergen Synapsen.

Die Hemmung der Cholinesterasen beruht darauf , daß E 600 an den gleichen Rezeptor wie Acetylcholin tritt und das Ferment durch Phosphorylierung blockiert.

Als Indikator der Alkylphosphattoxizität dient in der Literatur häufig die sogenannte I₅₀ , welche die molare Konzentration

an dem entsprechenden Wirkstoff angibt , die nötig ist , um die Cholinesteraseaktivität auf die Hälfte zu erniedrigen.

So fanden ROSIVAL und Mitarbeiter (1959) für menschliches Serum mit E 600 eine I_{50} von $0,87 \times 10^{-8}$.

HEATH (1961) kam für Pferde - und Rattenserum auf Werte von $1,4 \times 10^{-7}$ (I_{50} Pferdeserum) und $2,63 \times 10^{-8}$ (I_{50} Rattenserum).

In vitro führten Untersuchungen von GELDMACHER - v.MALLINCKRODT und LINDORF (1969) und GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , RABAST und LINDORF (1969) über die Vergiftung menschlicher Serum - Cholinesterasen durch E 600 in $1,6 \times 10^{-7}$ molarer Konzentration in der Warburg - Apparatur nach der Methode von FRIEDBERG und SAKAI (1958) zunächst in allen Fällen zur völligen Vergiftung der Acetylcholin - spaltenden Serumenzyme. Daraufhin wurde die E 600 Konzentration um 80 % auf $3,2 \times 10^{-8}$ gesenkt.

Die Inkubationszeit betrug eine Stunde bei 37°C .

Jetzt ergaben die Messungen der Cholinesteraseaktivität von menschlichen Seren nicht verwandter Personen eine unterschiedlich hohe Restaktivität , die eine Verteilung auf drei Gruppen nahelegte. Tabelle I zeigt die Aufteilung der drei Gruppen.

T A B E L L E I

Serumcholinesterase - Restaktivität in % der Ausgangsaktivität nach Vergiftung von 192 menschlichen Seren mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration und ihre prozentuale Verteilung in eine niedrige , eine mittlere und eine hohe Gruppe.

Gruppe	n	prozentuale Verteilung	Cholinesterase-Restaktivität in %	
			gemessene Wertbereiche	mittlere Restaktivität mit Standardabweichung
I	128	66,6 %	0,0 - 6,0	2,5 $\pm$ 1,1
II	46	24,0 %	12,0 - 22,0	17,2 $\pm$ 2,2
III	18	9,4 %	30,0 - 55,0	39,6 $\pm$ 5,1

Eine Reihe von Fragen , insbesondere nach Ursachen , Verteilung in der Bevölkerung und möglicher genetischer Abhängigkeit wurden aufgeworfen.

ALDRIDGE hatte schon früher (1953 a) im Serum verschiedener Tierarten und des Menschen ein Paraoxon - spaltendes Ferment , die Paraoxonase , gefunden , das nach seinen Untersuchungen der sogenannten A - Esterase (Arylesterase) gleichzusetzen ist. Die sogenannte B - Esterase (Carboxylesterase) wurde dagegen durch E 600 inaktiviert.

In einer späteren Untersuchung (1953 b) fand ALDRIDGE dann ein Paraoxon - hydrolysierendes Ferment (E 600 - Esterase) , das

sich als identisch mit der bereits bekannten A - Esterase erwies.

MAIN unternahm 1960 den Versuch , das E 600 - hydrolysierende Ferment des Schaf - Serums möglichst rein darzustellen.

Durch 330 - 385 fache Reinigung gewann er nach elektrophoretischen Ermittlungen ein 80 - 95 % ig reines Enzympräparat.

Das Molekulargewicht der Schaf - Paraoxonase lag zwischen 35000 - 50000.

KRISCH (1968) bestätigte die Existenz der E 600 - spaltenden Paraoxonase (EC 3.1.1.2.) beim Menschen und unterschied hinsichtlich der Paraoxonase - Aktivität zwei sich überlagernde Gruppen von Normalpersonen.

Die Frage war , ob diese Unterschiede in der Aktivität auf rein quantitative Differenzen des gleichen Enzymproteins oder auf zwei qualitativ verschiedene Enzymproteine zurückzuführen seien.

KRISCH fand bei den Versuchspersonen mit hohen und niedrigen Aktivitäten gleiche Michaelis - Konstanten , d.h. gleiche Affinität zwischen Enzym und Substrat.

Allerdings konnte er im Einzelfall wegen des großen Überlagerungsbereiches der beiden Aktivitätsgruppen nicht immer eine eindeutige Zuordnung einzelner Personen zu einer der beiden Gruppen angeben. Schon KRISCH zog die Möglichkeit in Betracht , daß die Aktivitätsunterschiede zwischen beiden Gruppen genetisch bedingt seien.

Es galt nun festzustellen , inwieweit die Cholinesterase - Restaktivität mit ihrer gefundenen Gruppenverteilung mit der Paraoxonase - Aktivität zusammenhängt.

Bei Untersuchungen an 50 Versuchspersonen fanden GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , BAUMGARTNER , PETENYI , BURGIS , LINDORF und METZNER (1972) eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Serumcholinesterase - Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 (Paraoxon) und der Aktivität der E 600 - spaltenden Paraoxonase. Es zeigte sich dabei , daß sich bei hoher Paraoxonase - Aktivität auch eine hohe Cholinesterase - Restaktivität ergab.

Damit war die Möglichkeit geschaffen , die verbleibende E 600 - Konzentration mit der entsprechenden Paraoxonaseaktivität über die jeweilige Cholinesterase - Restaktivität experimentell genau darzustellen.

Nach GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , PETENYI , FLÜGEL , BURGIS , DIETZEL , METZNER , NIRSCHL und RENNER (1973) ist die menschliche Serum - Paraoxonase ein Ferment mit hoher Substratspezifität , das schon auf geringe Veränderungen am Substratmolekül reagiert.

Wie GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , LINDORF , PETENYI , FLÜGEL , FISCHER und HILLER (1973) gezeigt haben , weist die menschliche Serum - Paraoxonase einen Polymorphismus auf. Untersuchungen an 35 Familien mit 52 Kindern ergaben , daß dieser möglicherweise genetisch determiniert ist und einem einfachen Zwei - Allele Modell folgt.

PROBLEMSTELLUNG

=====

Untersuchungen von GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , LINDORF ,
PETENYI , FLÜGEL , FISCHER und HILLER (1973) an 35 Familien
mit 52 Kindern ließen vermuten , daß der Paraoxonase - Typus
des menschlichen Serums wahrscheinlich genetisch bestimmt ist.
In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden , ob die
Häufung eines Paraoxonase - Typus bei der Blutgruppe O , die
wie alle Blutgruppen im klassischen A B O - System nach dem
Mendelschen Gesetz der multiplen Allele vererbt wird ,
signifikant hervortritt.

Unter Berücksichtigung früherer Versuchsergebnisse von
SCHWARZFISCHER (Dissertation 1975) , ZIMMER (Diss. 1975) ,
SCHRAMM (Diss. in Vorbereitung) , RIEMANN (Diss. in Vorber.)
und GÖBEL (Diss. in Vorber.) wurde der Paraoxonase - Typus
von 30 weiblichen und 62 männlichen Personen der Blutgruppe O
über die Cholinesterase - Restaktivität nach Vergiftung mit
E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar) festgestellt und auf eine
eventuelle Häufung eines Typus geachtet.

Bei den Versuchspersonen handelte es sich in allen Fällen um
nicht blutsverwandte Personen , die zum Zeitpunkt der Untersuchungen
weder an Lebererkrankungen noch an Diabetes mellitus litten.
Die Zugehörigkeit zur Blutgruppe O war von der Erlanger
Blutbank bestimmt worden.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Versuchsanordnung

Die Messung der Serum - Cholinesterase - Aktivität erfolgte mit Butyrylcholinjodid als Substrat in der Warburg - Apparatur mittels der Methode von FRIEDBERG und SAKAI (1958) . Butyrylcholinjodid ist ein spezifisches Substrat , das sehr schnell von der (Pseudo -) Cholinesterase des Serums abgebaut wird , nicht jedoch von der Acetylcholinesterase des Serums. Aktivitäten anderer Enzyme , vor allem die der Acetylcholinesterase, werden damit ausgeschlossen , wodurch spezifische enzymatische Tests im Serum ermöglicht werden.

Besonders deutlich wird der Vorteil des Butyrylcholinjodids gegenüber dem häufig verwendeten Acetylcholin , wenn es bei der Blutentnahme oder durch zu langes Stehen des Blutes zur Hämolyse gekommen ist , so daß ein Übertritt der Acetylcholin - Esterase ins Serum stattfinden konnte.

a. Gewinnung des Serums

Bei der Auswahl der Probanden wurde darauf geachtet , daß keiner von ihnen unter Lebererkrankungen oder Diabetes mellitus litt und untereinander keine Blutsverwandtschaft bestand.

Mit einer Venüle wurde zunächst 10 ml Blut entnommen und etwa 30 Minuten nach Entnahme 15 Minuten lang bei 1600 U / min. zentrifugiert , wobei das Überstehende Serum nicht hämolysieren durfte. Das gewonnene Serum wurde sofort abgetrennt , die Messungen nach spätestens 2 Tagen durchgeführt.

b. Angewandtes Meßverfahren

Die Serum - Cholinesterase - Aktivität wurde in einer Warburg - Apparatur Typ V 85 der Firma Braun , Melsungen , nach der manometrischen Methode von AMMON (1934) , modifiziert nach FRIEDBERG und SAKAI (1958) , jedoch bei einem pH - Wert von 7,2 bestimmt.

Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgende Aktivitätsmessung abgestimmt.

c. Inkubation mit E 600 (Paraoxon)

Zur Herstellung der Giftlösung wurde mittels einer geeichten Mikropipette 1 μ l E 600 auf 90ml destilliertes Wasser gegeben und etwa 8 Minuten lang gut im Erlenmeyer - Kolben vermenegt.

10 μ l dieser gewonnenen Lösung wurden mit 13,5 ml Verdünnungslösung wiederum 8 Minuten lang gut vermischt.

Die Verdünnungslösung setzte sich aus 10 Teilen einer 0,9 % - igen Natriumchloridlösung und 3 Teilen einer 1,26 % - igen Natriumhydrogenkarbonatlösung zusammen.

Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der E 600 - haltigen Verdünnungslösung verdünnt , so daß die E 600 - Konzentration im Inkubationsansatz $c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar war. Von den Inkubationsansätzen wurden je 0,5 ml in die Anhangs - birne eines Warburggefäßes pipettiert , das im Hauptraum

1,5 ml einer 0,546 % - igen wässrigen Lösung von Butyryl - cholinjodid enthielt.

Die Warburggefäße wurden dann auf Manometer aufgesteckt und für 20 min. in ein Wasserbad von 37 °C gebracht.

Dabei wurden alle Manometer mit einem Gemisch aus 5 % CO₂ und 95 % N₂ 20 Minuten lang begast.

Die Gesamtinkubationszeit betrug 60 Minuten , der pH - Wert lag bei etwa 7,7 (SÜLLMANN , 1964).

d. Messung der Cholinesterase - Aktivität

Nach Beendigung der Inkubation wurde die Serumverdünnung in allen Anhangsbirnen in den Hauptraum der Warburggefäße gekippt.

Der pH - Wert sank daraufhin auf 7,2 (SÜLLMANN , 1964).

Bei noch geöffneten Manometerhähnen wurde 3 Minuten lang mit einer Frequenz von 100 / min. geschüttelt , die Manometer - vordifferenz abgelesen und anschließend die Manometerhähne geschlossen.

Nach 15 und 30 Minuten wurde erneut der Manometerstand notiert.

Die Seren wurden in Doppelbestimmungen mit und ohne A 600 auf ihre Restaktivität getestet.

Zur Kontrolle liefen bei jedem Versuch zwei Leerwerte mit.

Dabei enthielt die Anhangsbirne des Warburg - Kölbcchens nur Verdünnungslösung , so daß die Eigenhydrolyse des Substrates erfaßt werden konnte.

In zwei Versuchsabläufen wurden 3 Seren mit insgesamt 4 Leer -
werten , 4 unvergifteten und 4 vergifteten Ansätzen auf ihre
Restaktivität geprüft.

Die 30 min. - Werte der Doppelmessung wurden jeweils mit den
entsprechenden Manometerkonstanten (SÜLLMANN 1964) multi -
pliziert und das arithmetische Mittel errechnet.

Ebenso wurden die beiden Leerwerte berechnet und der Mittelwert
aus beiden vom obigen Wert subtrahiert.

Im zweiten Versuchsablauf wurde genauso verfahren und aus den Ver -
suchsergebnissen erneut das arithmetische Mittel gebildet. Die Akti -
vität wird in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min.}$, bezogen auf 0,15 ml Serum, angegeben.

2. Versuchsergebnisse

Die aus den Blutseren von 30 weiblichen und 62 männlichen
Personen der Blutgruppe O gewonnenen Versuchsergebnisse sind
in Tabelle II zusammengefaßt , geordnet nach Typen und Geschlecht
bei steigender Restaktivität.

Hierbei wurden neben den eigenen Untersuchungen frühere Ergebnisse
von SCHWARZFISCHER (Diss. 1975) , ZIMMER (Diss. 1975) ,
SCHRAMM (Diss. in Vorber.) , RIEMANN (Diss. in Vorber.) und
GÖBEL (Diss. in Vorbereitung) zur Erweiterung des Materials
für statistische Untersuchungen herangezogen.

Die Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit von der Cholinesterase -
Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 (Paraoxon) wird in
Abbildung I graphisch dargestellt.

T A B E L L E II

Versuchsergebnisse aus den Messungen der Serumcholinesterase - Aktivität mit dem Substrat Butyrylcholinjodid mit und ohne Vergiftung des Serums durch E 600 bei 30 weiblichen und 62 männlichen Personen mit der Blutgruppe O.

Die Ergebnisse sind nach Geschlecht und steigender Restaktivität geordnet.

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen	Blut - gruppe, Rhesus- faktor	Ausgangs- aktivität ul CO ₂ / 30 min.	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität
-----	-------------------------------------	--	---	--

N I E D R I G E R T Y P

I) F r a u e n

1	Hartig	Rosi	35 J.	O -	192	0,3
2	Göbel	Brigitte	26 J.	O +	148	1,0
3	Baumbach	Angela	25 J.	O +	256	1,6
4	Rösel	Margarete	46 J.	O +	165	1,9
5	Maiß	Lieselotte	19 J.	O +	164	2,0
6	v.Horst	Katherina	32 J.	O -	206	2,1
7	Kapral	Elfriede	34 J.	O +	173	2,3
8	Tschigor	Gisbet	28 J.	O +	133	2,9
9	Bappert	Barbara	25 J.	O +	136	3,2
10	Lauer	Maria	60 J.	O +	148	3,3

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen	blut - gruppe, Rhesus-faktor	Ausgangs-aktivität $\mu\text{l CO}_2 / 30 \text{ min.}$	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität
-----	-------------------------------------	------------------------------	---	---

11	Hennegrift Hildegard	22 J. 0 +	167	3,4
12	Loutke Annemarie	34 J. 0 -	131	3,8
13	Traub Angelika	20 J. 0 +	179	9,3

II) M ä n n e r

1	Schreiber Otto	53 J. 0 +	201	0,1
2	Hilburger Michael	41 J. 0 +	181	0,2
3	Kreß Peter	32 J. 0 +	204	0,4
4	Schem Otto	22 J. 0 +	230	0,5
5	SteinbrecherKarl	52 J. 0 +	206	0,6
6	Lugauer Johann	35 J. 0 +	212	0,8
7	Müller Edmund	18 J. 0 +	210	0,9
8	Jäger Klaus	32 J. 0 -	129	1,1
9	Zeef Vilf	28 J. 0 +	207	1,2
10	Drummer Karl-H.	22 J. 0 +	224	1,2
11	Hartig Walter	39 J. 0 +	251	1,2
12	Krauthöfer Konrad	54 J. 0 +	246	1,2
13	Drummer Hans	45 J. 0 +	191	1,2
14	SteinbrecherHartmut	25 J. 0 -	179	1,3
15	Kramer Franz	39 J. 0 +	224	1,3
16	Meyer Heinrich	28 J. 0 +	195	1,5
17	Gold Rudolf	33 J. 0 +	222	1,6

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen		Blut - gruppe, Rhesus- faktor	Ausgangs- aktivität ul CO ₂ / 30 min.	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität	
18	Beitter	Otto	51 J.	O +	202	1,7
19	Brendel	Hans	47 J.	O +	226	1,9
20	Femerling	Walter	65 J.	O +	155	1,9
21	Hunger	Lothar	53 J.	O +	202	2,4
22	Hofmann	Günther	37 J.	O +	206	2,5
23	Anger	Helmar	22 J.	O +	161	2,7
24	Hofer	Herbert	35 J.	O +	215	2,9
25	Vogel	Johann	66 J.	O +	190	3,2
26	Meisel	Theodor	36 J.	O +	207	3,3
27	Denkinger	Ulrich	11 J.	O +	204	3,3
28	Bock	Wolfgang	22 J.	O +	173	4,0
29	Koscielnak	Peter	24 J.	O -	227	4,2
30	Lettner	Franz	25 J.	O +	184	4,8
31	Dauth	Günter	38 J.	O +	222	5,7
32	Makosch	Erwin	60 J.	O +	175	6,7
33	Scholz	Heinz	53 J.	O +	199	6,7
34	Gruber	Josef	29 J.	O +	203	7,0
35	Gründl	Horst	30 J.	O -	176	7,0
36	Bruckner	Rolf	35 J.	O +	117	7,7
37	Denkinger	Rudolf	45 J.	O +	224	8,1
38	Galla	Thomas	62 J.	O +	222	8,9

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen	Blut - gruppe, Rhesus- faktor	Ausgangs- aktivität ul CO ₂ / 30 min.	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität
-----	-------------------------------------	--	---	--

M I T T L E R E R T Y P

I) F r a u e n

1	Tröger	Paula	72 J.	O +	167	11,8
2	Assmann	Grete	50 J.	O -	149	12,4
3	Schwab	Else	43 J.	O -	170	12,9
4	Tuttlies	Gerda	24 J.	O +	239	15,7
5	Künzel	Babette	83 J.	O -	145	15,7
6	Reihl	Frieda	37 J.	O +	182	17,3
7	Keßler	Inge	22 J.	O +	149	17,5
8	Göbel	Frieda	47 J.	O +	218	18,5
9	Schultheis	Monika	24 J.	O +	168	20,4
10	Riemann	Ilse	49 J.	O +	176	22,2
11	Geitner	Gertraud	23 J.	O -	111	24,4

II) M ä n n e r

1	v.d.Burg	Dieter	36 J.	O +	213	10,8
2	Brand	Gerhard	26 J.	O +	213	11,3
3	Lutz	Jürgen	26 J.	O -	135	13,2
4	Kliebhahn	Karl	26 J.	O +	257	14,1
5	Graf	Erich	18 J.	O +	190	14,4

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen		Blut - gruppe, Rhesus- faktor	Ausgangs- aktivität ul CO ₂ / 30 min.	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität	
6	Renninger	Wolfgang	22 J.	0 +	197	15,1
7	Gläser	Joachim	25 J.	0 +	191	16,1
8	Rösner	Walter	32 J.	0 -	186	18,8
9	Fischer	Peter	26 J.	0 +	142	19,6
10	Menzel	Hermann	27 J.	0 +	168	20,2
11	Gaisbauer	Markus	27 J.	0 +	227	21,1
12	Damm	Karl	45 J.	0 +	229	21,3
13	Hain	Hans	62 J.	0 +	195	22,1
14	Luber	Ullrich	24 J.	0 +	185	22,8

H O H E R T Y P

I) F r a u e n

1	Renn	Anita	26 J.	0 -	182	28,9
2	Kreusch	Anita	32 J.	0 +	152	29,0
3	Häupler	Margarete	44 J.	0 +	139	33,4
4	König	Ursula	26 J.	0 +	208	35,8
5	Renninger	Helene	45 J.	0 +	148	39,1
6	Weber	Grete	51 J.	0 +	153	41,0

II) M ä n n e r

1	Bickel	Wolfgang	27 J.	0 -	233	29,4
---	--------	----------	-------	-----	-----	------

Nr.	Name und Alter der Versuchspersonen		Blut - gruppe, Rhesus- faktor	Ausgangs- aktivität ul CO ₂ / 30 min.	Restaktivität in % der Ausgangs - aktivität	
2	Sauer	Josef	39 J.	0 +	177	31,9
3	Riemann	Thomas	22 J.	0 +	238	32,4
4	Lange	Wolfgang	22 J.	0 +	284	32,6
5	Lederer	Wolfgang	22 J.	0 +	151	34,2
6	Holzer	Herbert	36 J.	0 +	259	39,1
7	Schwarz	Peter	30 J.	0 +	207	45,7
8	Richter	Siegfried	26 J.	0 +	234	51,6
9	Lattner	Norbert	29 J.	0 +	225	51,7
10	Romig	Joachim	33 J.	0 +	220	60,5

3. Versuchsauswertung

Von den 92 ermittelten Restaktivitätswerten , angegeben in % der Ausgangsaktivität , ließen sich die Werte von B r u c k n e r R. (7,7 %) , D e n k i n g e r R. (8,1 %) , G a l l a Th. (8,9 %) und T r a u b A. (9,3 %) keiner der drei Gruppen eindeutig zuordnen.

Diese Werte wurden bei der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Serumcholinesterase - Restaktivitäts - bestimmungen bei den übrigen 88 Personen der Blutgruppe O ergaben nach Inkubation mit E 600 (Paraoxon) in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration und Butyrylcholinjodid als Substrat folgende mittlere Restaktivitätswerte :

Mittlere Restaktivitätswerte (Personen der Blutgruppe O) :

Niedriger Typ : 2,47 %

Mittlerer Typ : 17,03 %

Hoher Typ : 36,92 %

Ähnliche Mittelwerte fanden auch GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , LINDORF , PETENYI , FLÜGEL , FISCHER und HILLER (1973) bei 192 Personen aller Blutgruppen heraus :

Mittlere Restaktivität mit Standardabweichung ohne Berücksichtigung der Blutgruppen :

Gruppe I = Niedriger Typ :	2,5	$\pm$ 1,1
Gruppe II = Mittlerer Typ :	17,2	$\pm$ 2,2
Gruppe III = Hoher Typ :	39,6	$\pm$ 5,1

Die Untersuchungen der 29 weiblichen und 59 männlichen Personen mit der Blutgruppe O brachte folgende Verteilung :

Niedriger Typ :	47 von 88 Personen , d.h. 53,4 %
Mittlerer Typ :	25 von 88 Personen , d.h. 28,4 %
Hoher Typ :	16 von 88 Personen , d.h. 18,2 %

Diese Werte entsprechen in etwa den in der Literatur unabhängige von der Blutgruppe gefundenen Verteilungsquoten.

Als Beispiel seien hier noch einmal die Untersuchungsergebnisse von GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , LINDORF , PETENYI , FLÜGEL , FISCHER und HILLER (1973) angeführt :

Verteilung von 192 Personen aller Blutgruppen :

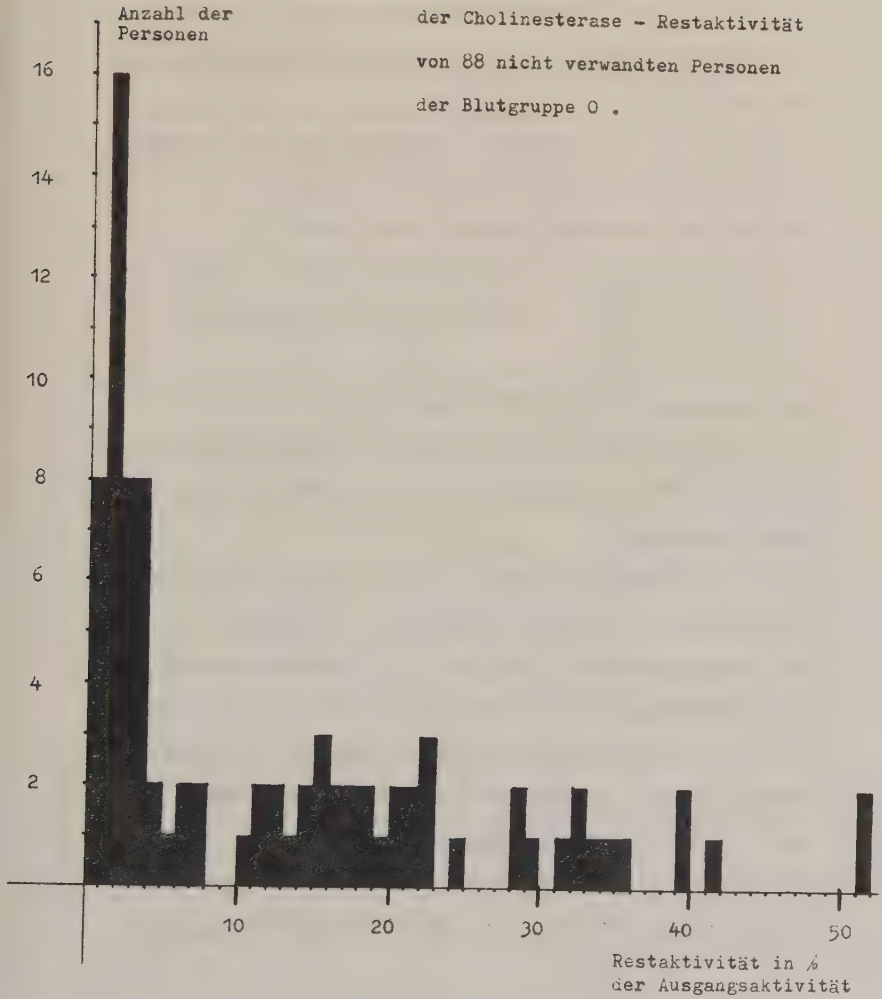
Niedriger Typ :	128 von 192 Personen , d.h. 66,6 %
Mittlerer Typ :	46 von 192 Personen , d.h. 24,0 %
Hoher Typ :	18 von 192 Personen , d.h. 9,4 %

A B B I L D U N G I :

Häufigkeitsverteilung

Anzahl der
Personen

der Cholinesterase - Restaktivität
von 88 nicht verwandten Personen
der Blutgruppe O .



DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

=====

Es bestätigte sich wiederum die Einteilung der verschiedenen Paraoxonase - Typen in eine niedrige , eine mittlere und eine hohe Gruppe.

Dabei entsprach die prozentuale Aufteilung der drei Gruppen in etwa den Prozentsätzen , die in der Literatur ohne Beziehung zur Blutgruppe gefunden worden waren.

4 der 92 Werte wurden bei der Versuchsauswertung (siehe dort) nicht berücksichtigt , da sie sich keiner der Gruppen eindeutig zuordnen ließen.

Bei den anderen 88 Seren der Blutgruppe O ließ sich keine signifikante Häufung eines Paraoxonase - Typus feststellen , sondern die Verteilungsquote entsprach derjenigen in der Gesamtbevölkerung.

Diese Ergebnisse müssen jedoch an einer wesentlich höheren Anzahl von Seren bekannter Blutgruppe überprüft werden.

Familienuntersuchungen , bei denen die Blutgruppe und die Cholinesterase - Restaktivität in ihrer prozentualen Verteilung und Abhängigkeit von der Elterngeneration untersucht werden , könnten die Zusammenhänge zwischen Paraoxonase - Typus und der Blutgruppe O verdeutlichen.

Die ermittelten Untersuchungsergebnisse sind ein Beitrag zur Aufklärung der Verteilung der drei Paraoxonase - Gruppen von

Seren gesunder , nicht blutsverwandter Personen und deren Zusammenhang mit Erbfaktoren im menschlichen Blut.

Es besteht offenbar kein Zusammenhang zwischen der Para - oxonase - Aktivität und der Blutgruppe O , eine genetische Koppelung scheint nicht gegeben zu sein.

BIBLIOGRAPHIE

=====

1. ALDRIDGE, W.N. :

Serumesterases . 1. Two types of esterases (A und B)
hydrolising p-nitrophenyl acetate , proprionate and
butyrate , and a method for their determination .
Biochem. J. 53 , 110 (1953 a)

2. ALDRIDGE, W.N. :

Serumesterases . 2. An enzyme , hydrolising diethyl
p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity
with the A - Esterase of mammalian sera .
Biochem. J. 53 , 117 (1953 b)

3. AMMON, R. :

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins
Pflügers Arch. ges. Physiol. 233 , 486 (1934)

4. FRIEDBERG, K.D. und SAKAI, F. :

Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkyl -
phosphaten (E 600 , E 605 , Systox) im Blut und
Hirngewebe mit Hilfe eines fermentreaktivierenden
Antidots (Pyridin - Aldoxim - Methyl - jodid , PAM)
Dtsch. Z. ges. Gerichtl. Med. 47 , 580 (1958)

5. GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , M. und LINDORF , H.H. :

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum - Cholin -
esterasen mit Alkylphosphaten .

Vortrag auf der 48. Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Rechtsmedizin in Berlin , 6. - 9.10.1969

6. GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , M. ; RABAST , U. und
LINDORF , H.H. :

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum - Cholin -
esterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat)
Arch. Toxikol. 25 , 223 (1969)

7. GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , M. ; BAUMGARTNER , W. ;
PETENYI , M. ; BURGIS , H. ; LINDORF , H.H. und METZNER , H. :

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit
der Serum - Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität
des E 600 - spaltenden Enzymsystems in menschlichen Seren.
Hoppe - Seyler's Z. , Physiol. Chem. 353 , 217 (1972)

8. GELDMACHER - v.MALLINCKRODT , M. ; LINDORF , H.H. ;
PETENYI , M. ; FLÜGEL , M. ; FISCHER , TH. und HILLER , TH. :

Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen
Serum - Paraaxonase (E.C. 3.1.1.2.)
Humangenetik 17 , 331 (1973)

9. GOEDDE, H.W. ; DOENICKE, A. und ALTLAND, K. :
Pseudocholinesterasen
Springer - Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1967)
10. HEATH, D.F. :
Organophosphorus poisons
Oxford - London - New York - Paris : Pergamon 1961
11. KRISCH, K. :
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat
(E 600) durch menschliches Serum
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6 , 41 (1967)
12. MAIN, A.R. :
The purification of the enzyme hydrolising diethyl-p-nitro-
phenyl-phosphate (paraoxon) in sheep serum
Biochem. I. 74 , S.10 (1960)
13. ROSIVAL , VROBOVSKY and SELECKY :
Toxikologia a farmakobodynamika organofosforovich zlucenin ,
Bratislava 1959
Zit. nach KIMMERLE und LORKE , 1968

14. SÜLLMANN, E.

Manometrische Methoden zur Untersuchung des Gewebestoff -
wechsels in : LANG , K. und LEHNARTZ , E. , Hrgb. :
Handbuch der Physiologisch - und Pathologisch - Chemischen
Analyse , Bd. VI , Teil A , Berlin - Göttingen -
Heidelberg - New York , 1964

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling , Vorstand des
Institutes für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-
Nürnberg , danke ich sehr für die Arbeitsmöglichkeit ,
die er mir in seinem Institut einräumte , und die
freundliche Übernahme des Korreferates .

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr.
M. Geldmacher - v.Mallinckrodt für die Überlassung
des Themas und ihr stets freundliches und hilfreiches
Entgegenkommen .

Lebenslauf

I. Personalien : Rainer v.Horn geb. 2.1.1951 in Kettwig/Ruhr

Staatsangehörigkeit : deutsch

Eltern : Hans-Hellmuth v.Horn ,
Diplom - Ingenieur
Gerda v.Horn , Hausfrau

Familienstand : ledig

II.Vorbildung : Volksschule : 1957-1958 Fröbelschule
in Kettwig

1958-1960 Muhliusschule
in Kiel

Ostern - September 1960
verkürztes 4. Schuljahr
Rückertschule in Erlangen

Höhere Schule : 1960-1969 Ohm-Gymnasium
in Erlangen

Abitur : 28. 6. 1969
in Erlangen

III.Studium : WS 1969 / 70 - WS 1974 / 75 Studium der Zahn -
medizin an der Friedrich-Alexander-Universität
in Erlangen

Prüfungen : 1970 Vorphysikum in Erlangen

1972 Physikum in Erlangen

Staatsexamen : 10.12.1974
in Erlangen

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30